Ueber das

Schicksal des bromhaltigen Fettes

(Bromipin)

im Stoffwechsel des Säugetieres.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Gabriel Heimansohn

approb. Arzt

aus

Herrnstadt (Schlesien).

AGAD
LUDWIG BAT.
BUNL

WÜRZBURG

Buchdruckerei F. Staudenraus (vormals Fleischmann)

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:
Herr Prof. Dr. Kunkel.

Seinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549820_0110

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Die mannigfaltige und erfolgreiche therapeutische Verwendung der Halagene, insbesondere der Brom- und Jodalkalien hat schon seit längerer Zeit zu Versuchen angeregt, Brom und Jod in einer Form darzuzustellen, die ohne Verminderung der spezifischen Wirkung das Auftreten der den Brom und Jodalkalien eigenen Nebenwirkungen vermeiden sollte. Man glaubte nämlich, dass gerade die übliche und erprobteste Form der Jod- und Bromdarreichung, als Alkalien, die Intoxicationserscheinungen hervorrufe.

So hat man statt der Jodalkalien z. B. bei tertiärer Lues, und wie es scheint, mit gutem Erfolge das Jodipin verabreicht. Dem Jodipin analog hat man in den letzten Jahren auch das Brom in Verbindung mit Fetten, besonders mit Sesamöl als Bromipin angewandt.

Es ist ja die Verwendung von gebromten Fetten, wenn überhaupt das Brom in organischer Form dargereicht werden soll, wohl die zweckmässigste Form. Fettsäuren mit doppelten Kohlenstoffbindungen, wie die Oelsäure z. B., addieren bei Zusammenbringen mit Jod und Brom direkt diese Elemente unter Lösen aller doppelten Bindungen. Auf diese Reaktion ist der Nachweis der Fettsäuren mit doppelten Kohlenstoffbindungen begründet. Da nun die fetten Säuren mit doppelten Kohlenstoffbindungen im Stoffwechsel vollständig der Oxydation bis zu Kohlensäure und Wasser verfallen, so muss das ganze Brom frei und je nach Art und Ort des Stoffwechsels in bestimmte Verbindungen übergeführt werden. In welcher Art und Form schliesslich das Brom aus dem Körper ausgeführt wird, ist meines Wissens noch nicht ausgeführt worden.

Es war mir daher eine interessante Aufgabe, einige Versuche über das Bromipin im Tierkörper anzustellen. zumal von verschiedenen Seiten Beobachtungen vorliegen, nach denen sich das Bromipin besonders bei Epileptikern bewährt haben soll, ohne die toxische Wirkung der Bromalkalien hervorzurufen. —

Bei der Verwendung von Bromalkalien findet man ja in der durch eingehende Untersuchungen festgestellten

Bromretention, indem nämlich das Brom im Tierkörper entgegen seinem sonstigen Verhalten das Chlor verdrängt, eine genügende Erklärung für das Auftreten von Intoxicationserscheinungen.

Ich verwandte für meine Untersuchungen das von der Firma Merck in Darmstadt dargestellte 10%ige Bromipin. Dasselbe hat, wie ich durch die Westphal'sche Wage feststellte ein spezifisches Gewicht von 0,9995, so dass wir für unsere praktische Untersuchungen ohne wesentlichen Fehler dasselbe = 1 setzen können. Hiermit wurden 2 Kaninchen gefüttert. Das eine erhielt eine einmalige Gabe von 10 ccm Bromipin (= 1 gr. Brom). Harn und Kot dieses Kaninchens wurden täglich einmal zu derselben Zeit gesammelt und auf ihren Bromgehalt untersucht, bis kein Brom mehr nachzuweisen war.

Das andere Kaninchen erhielt an 10 aufeinanderfolgenden Tagen je 10 ccm Bromipin mit Ausnahme zweier Tage, an denen wegen Ungebärdigkeit des Tieres nur etwa 7 ccm verabreicht werden konnten.

48 Stunden nach der letzten Bromipinfütterung (so dass man mit ziemlicher Sicherheit eine völlige Resorption der letzten Fettmenge annehmen konnte) wurde das Tier durch Verblutenlassen aus der Carotis getötet.

Der während der ganzen Zeit gelassene Urin und Kot wurden ebenfalls auf ihren Bromgehalt quantitativ untersucht und zwar wurde hier gewöhnlich der Harn je dreier aufeinander folgenden Tage gemischt. Ferner wurden das durch das Verblutenlassen gewonnene Blut, sowie die Nieren, das Nieren- und ein Teil des Mesenterialfettes, das Gehirn und die Leber in gleicher Weise untersucht.

Zu den Untersuchungen benutzte ich die folgende analytische Methode: Harn, Kot und Organe wurden nach Zusatz von genügend Soda in Platinschalen vollständig bis zum Weisswerden der Asche bei möglichst kleiner Flamme erhitzt. Die Asche wurde darauf in heissem destillierten Wasser gelöst, die Lösung filtriert und der Aschenrückstand auf dem Filter mit heissem Wasser gut ausgewaschen. Das Filtrat wurde nach Zusatz von Salpetersäure bis zur sauren Reaktion mit einem Ueberschuss von Silbernitratlösung versetzt und so Brom und Chlor zusammen als Brom- und Chlorsilber ausgefällt. Die Niederschläge wurden sodann durch gewogene Asbestfilter abfiltriert und das Filter nebst Niederschlag wiedergewogen. Das Brom wurde nach der indirekten Nethode bestimmt. Es wurde über das Gemenge von Chlorsilber und Bromsilber in dem erwärmten

Röhrchen trockenes Chlorgas geleitet und damit das Bromsilber in Chlorsilber übergeführt. Aus der nun berechneten Gewichtsdifferenz und den bezüglichen Molekular- und Atomgewichten wurde alsdann die Menge des Brom bestimmt.

Die Ergebnisse der Bromipinfütterung bei dem nur einmal gefütterten Kaninchen waren folgende:

36 Stunden nach der Bromipingabe d. i. am 3. Beobachtungstage gewann ich den ersten Urin, der einen Bromgehalt von 0,0770 gr. hatte. In den darauffolgenden Tagen stieg, wenn man berücksichtigt, dass der erste Urin die Bromausscheidung fast zweier Tage enthielt, der Bromgehalt des Urins bis zum 6. Beobachtungstage, an dem das Maximum von 0,1083 ausgeschieden wurde. Von da an sank der Bromgehalt des Urins ständig, bis am 13. Beobachtungstage kaum mehr Spuren von Brom nachzuweisen waren. Im Kot, der nur alle 2 bis 3 Tage gelassen wurde, ist das Verhalten der Bromausscheidung ein ähnliches. Hier hat der am 6. Tage gelassene Kot das Maximum und in dem am 11. Tage gelassenen war kein Brom mehr nachzuweisen. Im allgemeinen war die Bromausscheidung durch Faeces geringer als die durch den Harn, indess im Gegensatz zu den Ergebnissen von Unter-

suchungen nach Einnahme von Bromalkalien eine ganz beträchtliche. Es liegt deshalb der Schluss nahe, dass ein Teil des eingegebenen Brom in unserem Falle unresorbiert in den Faeces wieder abgegangen ist (als Calcium- und Magnesiumseife).

Die Tabelle des zweiten Kaninchen zeigt, wenn man für den 12. Beobachtungstag die geringe Menge des gewonnenen Urins berücksichtigt, ein stetes Ansteigen der Bromausscheidung in Harn und Kot; und es ist nicht von der Hand zu weisen, dass bei fortdauernder Bromipinfütterung schliesslich die Bromausscheidung der Bromeinführung gleichgekommen wäre, wie Laudenheimer bei der Verabreichung von Bromalkalien gefunden hat. Es rührte dies jedenfalls daher, dass nach einer gewissen eingeführten Brommenge sich das Brom nicht mehr an die Stelle von Chlor setzt, sondern nun völlig ausgeschieden wird, gleichsam, als ob der Organismus nun mit Brom gesättigt ist.

Im allgemeinen zeigte das Verhalten der Tiere während der Versuchsdauer nichts Besonderes, jedoch war das Kaninchen mit täglicher Bromfütterung am 5. Beobachtungstage ausgesprochen apathisch, es liess sich weder durch Stoss noch durch Schlag von der Stelle

Tabelle I. **Kaninchen mit einmaliger Bromfütterung am 1. Versuchstage mit 10 ccm Bromipin.**

Beobacht.-Tag	Harn					Kot				
	gelass. Harn	ausgesch. Brom	entsprech. Na Br	ausgesch. Chlor	entsprech. Na Cl	Kot-menge	ausgesch. Brom	entsprech. Na Br	ausgesch. Chlor	entsprech. Na Cl
1.	ccm	g	g	g	g	g	g	g	g	g
2.										
3.	434	0,0770	0,0992	1,2279	2,0263					
4.	310	0,0645	0,0830	1,3139	2,1682	23	0,0253	0,0325	0,0083	0,0137
5.	451	0,1000	0,1288	1,4050	2,3186					
6.	682	0,1083	0,1395	2,0842	3,4394	51	0,0811	0,1045	0,0363	0,0599
7.	403	0,0565	0,0727	1,6690	2,7542					
8.	600	0,0372	0,0479	2,1270	3,5100	30	0,0090	0,0115	0,0257	0,0424
9.	133	0,0135	0,0173	0,4540	0,7492					
10.	240	0,0205	0,0264	1,3035	2,1510					
11.	206	0,0166	0,0213	1,1256	1,8575	10	Keine sicher nachweisbaren Spuren mehr.			
12.	260	0,0060	0,0077	0,6870	1,1337					
13.	220	Keine sicher nachweisbaren Spuren mehr								
Insges. wurde im Harn ausgesch.		**0,5001**	0,6438	13,3971	22,1081	Insg. w. im Kot asgsch.	**0,1154**	0,1485	0,0703	0,1160

Die durch Harn und Kot ausgeschiedene Brom-Menge beträgt **0,6155** g.

Tabelle II. **Kaninchen mit täglicher Bromipin-Fütterung.**

Beobacht.-Tag	Bromipin-gabe	Harn					Kot				
		gelassen. Harn	ausgesch. Brom	entspr. Na Br	ausgesch. Chlor	entspr. Na Cl	Kotmenge	ausgesch. Br	entspr. Na Br	ausgesch. Chlor	entspr. Na Cl
	ccm	ccm	g	g	g	g	g	g	g	g	g
1.	10										
2.	10										
3.	10	102									
4.	10	250	0,4920	0,6338	2,6362	4,3503					
5.	7	190					35	0,1292	0,1664	0,0122	0,0201
6.	10	185									
7.	7	415	1,2600	1,6232	4.7925	7,9086	70	0,1992	0,2566	0,0392	0,0646
8.	10	260									
9.	10	260					25	0.1305	0,1681	0,0262	0,0432
10.	10	250	1,3051	1,6813	2,8340	4,6767					
11.	0	240					35	0.5227	0,6734	0,0315	0,0519
12.	0	170	0,2127	0,2740	0,6880	1,1353					
Gesmt. Bromi-pingbe.	94 ccm	Insges. w. i. Harn ausgeschieden	**3,2698**	4,2123	10,9507	18,0709	Insges. w. im Kot ausgeschieden	**0,9816**	1,2645	0,1091	0,1798

Die durch Harn und Kot ausgeschiedene Brommenge beträgt **4,2514** g.

bringen. Während der ganzen übrigen Zeit aber war kein Zeichen einer Intoxication zu bemerken.

Am Schlusse der Versuche, als in Kot und Harn des ersten Kaninchens kein Brom mehr nachzuweisen war, war von dem eingeführten Gramm Brom im ganzen 0,6155 Brom ausgeschieden. Der Rest dürfte sich im Körper des Tieres befinden, wenn wir von der Ausscheidung durch andere Sekrete des Körpers und von den geringen Ungenauigkeiten absehen, die sich bei dieser Art der Darreichung nicht vermeiden lassen. Er dürfte erst allmählich in kleinsten, nicht mehr nachweisbaren Mengen ausgeschieden werden.

In welchem Verhältnis das Brom in einzelnen Körperteilen gefunden wird, zeigt die Tabelle 3, die den Bromgehalt der untersuchten Körperteile des zweiten Kaninchens wiedergiebt.

Tabelle III.

	Brom	Na Br	Cl	Na Cl
In 21 g Nieren (ohne Fett)	0,0430	0,5530	0,0332	0,0547
Im Gehirn (15 g)	keine nachweisbare Spur			
In 40 g Fett des Mesenteriums u. d. Niere	0,0177	0,0228	0,0092	0,0152
In 100 g Leber	0,3452	0,4447	0,3215	0,5300
In 85 g Blut	0,0578	0,0744	0,2136	0,3525

Die untersuchten 40 gr. Fett hatten einen Bromgehalt von 0,0177. Einen ziemlich hohen Gehalt an Brom hatten die Nieren und das Blut; am bromhaltigsten war die Leber. Da dieselbe nicht entblutet war, so dürfte ein grosser Teil des Bromgehaltes dem Blute zufallen; indess lässt die verhältnismässig ganz bedeutende Brommenge der Leber mit ziemlicher Sicherheit darauf schliessen, dass der grössere Teil des Brom im Fett der Leber enthalten war. Es ist dies ein den Jodfetten analoges Verhalten. Für die Jodfette nämlich ist von Winternitz durch zahlreiche Tierversuche nachgewiesen worden, dass sie als Fett im Körper abgelagert werden und so eine allmähliche Abspaltung und protrahiertere Wirkung des Jod ermöglichen.

Es bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten, in gleicher Weise nachzuweisen, ob z. B. ein mit Bromipin längere Zeit gefüttertes Tier nach einigen Hungertagen, in denen es ja das aufgespeicherte Fett zum Teil zersetzt, eine grössere Bromausscheidung zeigt.

Wenn wir zum Schluss die ganze Art der Bromausscheidung in unseren Untersuchungen betrachten, so ergiebt sich, dass auch hier wie z. B. in den ähnlichen Versuchen von Dr. Fessel „über das Verhalten des Brom im Tierkörper“ nach Eingabe von Bromalkalien

eine Bromretention stattfindet, die demnach unabhängig von der Form des gereichten Brompräparates zu sein scheint.

Die Vorzüge der Darreichung von Brom in Form von Bromipin wären demnach nur in folgenden Punkten zu suchen:

Das Bromipin geht im Stoffwechsel im Wesentlichen gleichfalls in Bromalkali (BrNa) über und dieses wird dieselben Wirkungen und Schicksale haben, wie das ursprünglich aufgenommene Bromsalz auch. Dagegen ist durch die Deposition von Brom im Körperfett die Möglichkeit gegeben, dass das Brom durch längere Zeit fort zur Wirksamkeit kommt Da ja nun aber auch bei BrNa-Darreichung soviel BrNa retinirt wird, die Nachwirkung einer Brom-Dosis also gelegentlich länger dauert, als man dies eigentlich wünscht, so ist ohne weitere Untersuchungen a priori nicht zu behaupten, ob in diesem Moment überhaupt eine vorteilhafte Abänderung der Brom-Medication zu suchen ist!

Literatur.

1. Winternitz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1898. Bd. 24 p. 425.
2. Dr. F. Fessel, Ueber das Verhalten d. Brom im Tierkörper. Münch. med. Wochenschr. 39 1899.
3. Nencki u. Schoumon. (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac. Bd. 34 p. 313.) Studien über Chlor u. d. Halogene im Tierkörper.
4. Flechsig u. Laudenheimer. Centralblatt f. innere Medicin 1897. pag. 624.
5. Büchner Dissertation Würzburg 1898.
6. Bodoni (gelesen im Jahresbericht über Neurologie u. Psychiatrie.)
7. Prof. Gessler (Würtemberg. Correspondenzblatt 1898 Nr. 46.
8. Baucke. Psychiatr. neurolog. Wochenschr. IV. Jhrg. Nr. 5.
9. Joh. Wolff. Allgem. mediz. Zentralzeitung 70. Jhrg. 1901 Nr. 35.
10. Leubuscher. Monatsschr. f. Neurolog. u. Psychiatrie. 1899. pag. 340.
11. Zimmermann, Cramer } Neurolog. Centralbl. 1899. Nr. 11.
12. Kunkel, Toxikologie 1901 pag. 370.

Zum Schlusse möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Prof. Dr. Kunkel meinen Dank auszusprechen für die liebenswürdige Unterstützung und Anleitung bei Ausführung der Arbeit, sowie wie für die freundliche Uebernahme des Referates. Auch Herrn Dr. Paul danke ich sehr für seine Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

Lebenslauf.

Ich Gabriel Heimansohn, preussischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 28. Juli 1877 zu Herrnstadt in Schlesien als Sohn des Kaufmanns Samuel Heimansohn in Herrnstadt. Nach Besuch der Elementarschule meiner Vaterstadt und des kgl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium in Posen erwarb ich an letzterem Ostern 1896 das Reifezeugnis und bezog die Universität zu Breslau. Ostern 1898 setzte ich meine Studien in Berlin fort, um Oktober 1898 wieder nach Breslau zurückzukehren. Im Oktober 1900 bezog ich die Universität Würzburg und unterzog mich daselbst in Prüfungsjahr 1903 der ärztlichen Staatsprüfung, die ich am 20. Juni 1903 beendete. Meine Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. Kunkel verfasst.